

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11)特許出願公表番号

特表平8-501529

(43)公表日 平成8年(1996)2月20日

(51)Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I
A 6 1 K 47/10	E	7433-4C	
9/06	F	9455-4C	

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 26 頁)

(21)出願番号 特願平6-501459
(86)(22)出願日 平成5年(1993)5月3日
(85)翻訳文提出日 平成6年(1994)12月9日
(86)国際出願番号 PCT/US 93/04152
(87)国際公開番号 WO 93/25168
(87)国際公開日 平成5年(1993)12月23日
(31)優先権主張番号 07/897, 269
(32)優先日 1992年6月11日
(33)優先権主張国 米国 (US)
(81)指定国 EP(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, M C, NL, PT, SE), AU, CA, HU, JP, K P, KR, NZ

(71)出願人 セラテック・インコーポレイテッド
アメリカ合衆国ユタ州84108・ソルトレイ
クシティー・#100・ワカラウェイ 417
(72)発明者 ハイパー、ワーナー・イー
アメリカ合衆国ユタ州84108・ソルトレイ
クシティー・イースト 2300サウス 1569
(72)発明者 エバート、チャールズ・ディー
アメリカ合衆国ユタ州84108・ソルトレイ
クシティー・サウスカンタベリードライブ
1515
(74)代理人 弁理士 大島 陽一 (外1名)

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 皮膚透過薬剤投与緩和のグリセリン使用

(57)【要約】

皮膚透過薬剤投与の初期バースト効果を緩和し、また薬剤適用箇所または要治療箇所何れかへの薬剤適用の持続期間に亘って比較的維持された率での皮膚/粘膜への薬剤投与を維持するために皮膚透過/粘膜透過薬剤投与方式はグリセリンを使用する。薬剤組成物は経皮吸収可能な薬剤の有効量と薬剤の皮膚透過投与を緩和し維持するに有効な量のグリセリンを含有する。この方式はまた薬剤組成物を皮膚/粘膜に対して薬剤転移関係に維持する手段を含む。要治療箇所に適用される場合には組成物はゲル、クリーム、外用水薬または軟膏であることが好ましい。薬剤適用箇所に適用される場合には組成物は接着剤によって薬剤適用箇所に保持されるマトリックスまたは液体保蔵当て物のような装置内に含有される。薬剤組成物は約0.1乃至50体積パーセント間の量のグリセリンを含有してもよい。

【特許請求の範囲】

1. 初期薬剤投与を緩和し、薬剤適用の持続期間に亘って比較的維持された率にて皮膚への薬剤投与を維持する皮膚透過適用のための薬剤投与方式であって：

(a) 経皮的に吸収可能な薬剤の有効量と前記薬剤の皮膚透過投与を緩和し維持するに有効な量のグリセリンとを含有する薬剤組成物、及び

(b) 皮膚に対し前記薬剤組成物を薬剤転移関係に維持する手段とよりなる薬剤投与方式。

2. 前記薬剤組成物が約0.1乃至50体積%間のグリセリンを含有する請求項1に記載の薬剤投与方式。

3. 前記薬剤組成物と前記薬剤組成物を維持する手段とが単一の配合内に組合されている請求項2に記載の薬剤投与方式。

4. 前記配合は要治療箇所への適用に適する非固定自由形状であり、ゲル、外用水薬、クリーム及び軟膏からなる群から選ばれた成員である請求項3に記載の薬剤投与方式。

5. 前記薬剤組成物が追加的に浸透促進剤の有効量を含有する請求項4に記載の薬剤投与方式。

6. 前記浸透促進剤が有機溶剤及び細胞包被不整序化化合物及びこれらの混合物からなる群から選ばれた成員である請求項5に記載の薬剤投与方式。

7. 前記有機溶剤はC₂またはC₃アルコール、及びC₃またはC₄ジオール、DM SO、DMA、DMF、1-n-ドデ

シル-シクラザシクロ-ヘプタン-2-ワン、N-メチルピロリドン、N-(2-ヒドロキシエチル)ピロリドン、トリアセチン、炭酸プロピレン及びジメチルイソソルバイド及びこれらの混合物からなる群から選ばれた成員であり、そして前記細胞包被不整序化化合物はイソプロピルミリステイト、メチルラウラート、オレイン酸、オレイルアルコール、グリセリンモノオレアート、グリセリンジオレアート、グリセリントリオレアート、グリセリンモノステアラート、グリセリンモノラウラート、プロピレングリコールモノラウラート及びソルビタンエステル及びこれらの混合物からなる群から選ばれた成員である請求項6に記載の薬剤

投与方式。

8. 前記有機溶剤がC₂またはC₃アルコールである請求項7に記載の薬剤投与方式。

9. 前記方式は薬剤適用箇所に適用するための決められた外形の装置を含み、皮膚に対して薬剤組成物を薬剤転移関係に維持する前記手段は接着剤である請求項2に記載の薬剤投与方式。

10. 前記装置は、前記薬剤組成物と前記接着剤とが組合されたマトリックス／接着剤当て物である請求項9に記載の薬剤投与方式。

11. 前記薬剤組成物接着剤組合体のグリセリン含有量は約0.1体積%と20体積%の間である請求項10に記載の薬剤投与方式。

12. 前記薬剤組成物接着剤組合体は追加的に浸透促進剤の有効量を含有する請求項11に記載の薬剤投与方式。

13. 前記浸透促進剤は有機溶剤及び細胞包被不整序化化合物及びこれらの混合物からなる群から選ばれた成員である請求項12に記載の薬剤投与方式。

14. 前記有機溶剤は、C₂またはC₃アルコール、及びC₃またはC₄ジオール、DMSO、DMA、DMF、1-n-ドデシル-シクラザシクロ-ヘプタン-2-ワン、N-メチルピロリドン、N-(2-ヒドロキシエチル)ピロリドン、トリアセチン、炭酸プロピレン及びジメチルイソソルバイド及びこれらの混合物からなる群から選ばれた成員であり、そして前記細胞包被不整序化化合物はイソプロピルミリステイト、メチルラウラート、オレイン酸、オレイルアルコール、グリセリンモノオレアート、グリセリンジオレアート、グリセリントリオレアート、グリセリンモノステアラート、グリセリンモノラウラート、プロピレングリコールモノラウラート及びソルビタンエステル及びこれらの混合物からなる群から選ばれた成員である請求項13に記載の薬剤投与方式。

15. 薬剤組成物接着剤組合体のグリセリン含有量が約0.5体積%と10体積%の間である請求項10に記載の薬剤投与方式。

16. 前記薬剤がクロニジンである請求項15に記載の薬剤投与方式。

17. 前記装置が液体保蔵型当て物であり、前記薬剤組成物が前記液体保蔵部に含まれる請求項9に記載の薬剤投与方式。

18. 前記薬剤組成物が追加的に浸透促進剤の有効量を含有する請求項17に記載の薬剤投与方式。

19. 前記浸透促進剤が有機溶剤及び細胞包被不整序化化合物及びこれらの混合物からなる群から選ばれた成員である請求項18に記載の薬剤投与方式。

20. 前記有機溶剤が、 C_2 または C_3 アルコール、及び C_3 または C_4 ジオール、DMSO、DMA、DMF、1-n-ドデシル-シクラザシクロヘプタン-2-ワン、N-メチルピロリドン、N-(2-ヒドロキシエチル)ピロリドン、トリアセチン、炭酸プロピレン及びジメチルイソソルバイド及びこれらの混合物からなる群から選ばれた成員であり、そして前記細胞包被不整序化化合物は、イソプロビルミリステイト、メチルラウラート、オレイン酸、オレイルアルコール、グリセリンモノオレアート、グリセリンジオレアート、グリセリントリオレアート、グリセリンモノステアアート、グリセリンモノラウラート、プロピレングリコールモノラウラート及びソルビタンエステル及びこれらの混合物からなる群から選ばれた成員である請求項19に記載の薬剤投与方式。

21. 前記薬剤組成物のグリセリン含有量が約1.0体積%と50体積%の間である請求項17に記載の薬剤投与方

式。

22. 溶剤が C_2 または C_3 アルコールである請求項20に記載の薬剤投与方式。

23. 薬剤がプロゲステロンである請求項21に記載の薬剤投与方式。

24. 薬剤がテストステロンである請求項21に記載の薬剤投与方式。

25. 皮膚に薬剤投与方式を接触せしめることにより皮膚への皮膚透過薬剤投与を緩和し投与箇所への薬剤適用持続期間に亘って皮膚への皮膚透過薬剤投与を比較的維持された率に保持する方法であって：

(a) 経皮的に吸収可能な薬剤の有効量と前記薬剤の皮膚透過投与を緩和し維持するに有効な量のグリセリンとを含有する薬剤組成物、及び

(b) 前記皮膚に対し前記薬剤組成物を薬剤転移関係に維持する手段とからな

る方法。

26. 前記薬剤組成物が約0.1乃至50体積%間のグリセリンを含有する請求項25に記載の方法。

27. 前記薬剤組成物と前記薬剤組成物を維持する手段とが単一の配合内に組合されている請求項26に記載の方法。

28. 前記投与箇所は要治療箇所であり、前記配合は、ゲル、外用水薬、クリーム及び軟膏からなる群から選ばれた成員のような非固定自由形状である請求項27に記載の方法。

29. 前記薬剤組成物が追加的に浸透促進剤の有効量を含有する請求項28に記載の方法。

30. 前記浸透促進剤は有機溶剤及び細胞包被不整序化合物及びこれらの混合物からなる群から選択された成員である請求項29に記載の方法。

31. 前記有機溶剤は、 C_2 または C_3 アルコール、 C_3 または C_4 ジオール、DM SO、DMA、DMF、1-n-ドデシルシクロキサシクロヘプタン-2-ワン、N-メチルピロリドン及びN-(2-ヒドロキシエチル)ピロリドン、トリアセチン、炭酸プロピレン及びジメチルイソソルバイド及びこれらの混合物からなる群から選ばれた成員であり、そして前記細胞包被不整序化合物はイソプロピルミリステイト、メチルラウラート、オレイン酸、オレイルアルコール、グリセリンモノオレアート、グリセリンジオレアート、グリセリントリオレアート、グリセリンモノステアレート、グリセリンモノラウラート、プロピレングリコールモノラウラート及びソルビタンエステル及びこれらの混合物からなる群から選ばれた成員である請求項30に記載の方法。

32. 前記有機溶剤は C_2 または C_3 アルコールである請求項31に記載の方法。

33. 前記投与箇所は薬剤適用箇所であり、前記薬剤投与方式は決められた外形の装置よりなり、皮膚に対し前記薬剤組成物を薬剤転移関係に維持する前記手段は接着剤であ

り、前記薬剤適用箇所への薬剤適用の持続期間の間前記薬剤投与方式は前記接着

剤によって前記皮膚の特定の領域に接着される請求項26に記載の方法。

34. 前記装置は前記薬剤組成物と前記接着剤とが組合されたマトリックス／接着剤当て物である請求項33に記載の方法。

35. 前記薬剤組成物接着剤組合体のグリセリン含有量が約0.1体積%と20体積%の間である請求項34に記載の方法。

36. 前記薬剤組成物接着剤組合体が追加的に浸透促進剤の有効量を含有する請求項35に記載の方法。

37. 前記浸透促進剤が有機溶剤及び細胞包被不整序化合物及びこれらの混合物からなる群から選ばれた成員である請求項36に記載の方法。

38. 前記有機溶剤がC₂またはC₃アルコール、及びC₃またはC₄ジオール、DMSO、DMA、DMF、1-n-ドデシル-シクラザシクロヘプタン-2-ワン、N-メチルピロリドン、N-(2-ヒドロキシエチル)ピロリドン、トリアセチン、炭酸プロピレン及びジメチルイソソルバイド及びこれらの混合物からなる群から選ばれた成員であり、そして前記細胞包被不整序化合物がイソプロピルミリステイト、メチルラウラート、オレイン酸、オレイルアルコール、グリセリンモノオレアート、グリセリンジオレアート、グリセリントリオレアート、グリセリンモノステアラ

ート、グリセリンモノラウラート、プロピレングリコールモノラウラート及びソルビタンエステル及びこれらの混合物からなる群から選ばれた成員である請求項37に記載の方法。

39. 薬剤組成物接着剤組合体のグリセリン含有量が約0.5体積%と10体積%の間である請求項34に記載の方法。

40. 前記薬剤がクロニジンである請求項38に記載の方法。

41. 前記装置は液体保蔵型当て物であり、前記薬剤組成物は、前記液体保蔵部に含有される請求項33に記載の方法。

42. 前記薬剤組成物が追加的に浸透促進剤の有効量を含有する請求項41に記載の方法。

43. 前記浸透促進剤が有機溶剤及び細胞包被不整序化合物及びこれらの混合

物からなる群から選ばれた成員である請求項42に記載の方法。

44. 前記有機溶剤は、 C_2 または C_3 アルコール、及び C_3 または C_4 ジオール、DMSO、DMA、DMF、1-n-ドデシル-シクラザシクロヘプタン-2-ワン、N-メチルピロリドン、N-(2-ヒドロキシエチル)ピロリドン、トリアセチン、炭酸プロピレン及びジメチルイソソルバイド及びこれらの混合物からなる群から選ばれた成員であり、そして前記細胞包被不整序化化合物はイソプロピルミリステイト、メチルラウラート、オレイン酸、オレイ

ルアルコール、グリセリンモノオレアート、グリセリンジオレアート、グリセリントリオレアート、グリセリンモノステアラート、グリセリンモノラウラート、プロピレングリコールモノラウラート及びソルビタンエステル及びこれらの混合物からなる群より選ばれた成員である請求項43に記載の方法。

45. 前記薬剤組成物のグリセリン含有量は約1.0体積%と50体積%の間である請求項41に記載の方法。

46. 前記溶剤は、 C_2 または C_3 アルコールである請求項44に記載の方法。

47. 前記薬剤はプロゲステロンである請求項45に記載の方法。

48. 前記薬剤はテストステロンである請求項45に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

皮膚透過薬剤投与緩和のグリセリン使用

発明の分野

この発明は全体的に皮膚または粘膜を含む生物学的膜を通過する薬剤投与を緩和し、調整または制御する方法に関する。より詳細にはこの発明は皮膚透過または粘膜透過薬剤投与方式での所期適用持続期間に亘ってより均一な薬剤浸透を維持しつつ初期高薬剤投与率を低下せしめるためのグリセリンの使用に関する。従って、この発明は、浸透促進剤を含むまたは含まない、各種皮膚透過／粘膜透過投与組成物と併用されるグリセリンによって薬剤浸透を緩和する方法を含む。

発明の背景

現今採用されている薬剤の経口投与は多くの理由によって望ましくないものである。まず第1に、短い半減期の薬剤では頻度の高い投与を必要とし（1日に付き2乃至4回）、これは好ましくない受診苦痛を結果する。第2に、薬剤の短い血しょう半減期及び頻度の高い薬剤投与養生法は血しょう濃度変化グラフに「ピーク」及び「ヴァリー」を結果し、これは薬剤投与期間の終期に向かう治療効果の消失と同様にピーク濃度に伴う逆の副作用の可能性を高める。第3に、経口投与に伴う潜在的な肝臓の初回パス新陳代謝は薬剤の不十分な対生体有効性を結果する可能性がある。即ち、そのような薬剤に対する効率的で持続性のある皮膚透過薬剤投与システムまたは方式は現今の経口養生法よりも数段と優れている。

薬剤の皮膚透過投与は従来の経口投与に比べて多くの利点を提供する。皮膚透過方式の利点には、便宜的で中断されない治療、改良された患者の受診対応、（皮膚からのシステムの除去による）治療の可逆性、「肝臓の初回パス」効果の除去、特定薬剤の血液濃度に関する高度の制御、及び副作用の結果的減少が含まれる。

皮膚透過方式は、多くの利点を有しているが、よく知られた皮膚の防護特性の故に、ほとんどの薬剤に於いてこの投薬様式への適合は不可能である。傷のない皮膚を通過して外部から移動しようとする分子はまず角質層及びその表面に存在する物質を透過しなければならない。分子は次に生体表皮、乳頭真皮、そして毛

細血管壁を透過し、全身的循環にと到達しなければならない。その過程に於いて前記組織の各々は同一分子の浸透に対し異なる抵抗を示す。しかしながら、局部的組成物即ち皮膚透過投与薬剤の吸収に対して最大の障壁となるのは角質層である。角質層は、皮膚の外側角層であり、脂質領域によって分離された稠密なケラチン化した細胞の残滓の複合構造である。口腔または胃の粘膜に比べて、角質層は外部分子に対する浸透性は非常に低い。

皮膚を通過する薬剤の透過流量は、(a)抵抗(拡散係数)または(b)作用力(角質層内での薬剤の可溶性及び

その結果の拡散勾配)の何れかを変更することによって増加することができる。これらの要因の1以上の変更を目的として多くの促進剤組成物が開発され、当業界に於いて知られている。例えば、米国特許第4,006,218号、第3,551,154号及び第3,472,931号の明細書には、各々角質層を介する局部適用薬剤の吸収の促進を目的としてジメチルスルホキシド(DMSO)、ジメチルホルムアミド(DMF)及びN,N-ジメチルアセトアミド(DMA)の使用が記載されている。プロピレングリコールモノラウレート及びメチルラウレートに対するジエチレングリコールモノエチルまたはモノメチルエーテルよりなる促進剤の組合せが、プロゲステロン及びエストロゲンのようなステロイドの皮膚透過投与を促進するものとして米国特許第4,973,468号明細書に開示されている。グリセリンモノラウレートとエタノールとよりなる薬剤の皮膚透過投与用二重促進剤が米国特許第4,820,720号明細書に示されている。米国特許第5,006,342号明細書は、脂肪酸エステルまたは C_2 乃至 C_4 アルカンジオールの脂肪族アルコールエーテルよりなる皮膚透過薬剤投与用の多数の促進剤を列挙しており、このエステル/エーテルの各脂肪酸/アルコール部分は約8乃至22炭素原子である。

薬剤が皮膚透過投与に適合し得る場合であっても、薬剤投与の過程に於いて多くの問題が生じる。そのような問題

の1つは「バースト(burst)効果」として知られている。皮膚透過/粘膜

透過投与方式が皮膚に適用されると、当初非常に高い薬剤投与量が投与され、適当な血しょうレベルに到達した期間の後急激に低下し水準以下となる。このバースト効果は様々な要因によって生起する。その原因の1つは皮膚透過方式それ自体にある。皮膚透過投与方式が生物学的膜に適用された当初に於いてその方式内に非常に高い潜在的作用力が存在している。時間の経過と共にその方式は薬剤及び／または促進剤を失い、従って潜在作用力も減少し、より少ない薬剤投与を結果する。

この明細書に記載の発明は、グリセリンを皮膚透過配合に添加すると、薬剤適用の所期持続期間に亘ってより一層均一な薬剤浸透を維持しつつ、薬剤の初期投与量を効果的に減少し、従って初期「バースト効果」を減少または除去するという、グリセリンに関する発見に基づいてこの課題の解決を提供する。

グリセリンは、米国特許第4,687,481号明細書に教示のように軟化薬として業界に於いて知られており、また米国特許第4,855,294号明細書に教示されるように抗炎症剤として知られている。しかしながら本出願人は、グリセリンがこの明細書に於いて記載の様式にて治療薬剤の初期の急激な投与量、即ちバースト効果を阻止しまたは減少せしめるように機能する特性についての業界での教示については全く認識していない。事実、米国特許第

4,855,294号明細書には、ある場合には、グリセリンは皮膚の組織を通過する薬剤の時間平均透過流量率に対して無効果であると教示されている。

発明の要約

従って、適用投薬量を問題となるほどには低下させずに投薬方式の所期持続期間に亘ってより一層均一な薬剤浸透を維持しつつ皮膚透過／粘膜透過薬剤投与方式に伴う初期バースト効果を低下せしめる方法を提供することがこの発明の第1の目的である。

浸透流量緩和剤としてまた比較的に一様な投与量変化の維持剤としてグリセリンを含有する、選択された薬剤の皮膚透過／粘膜透過適用の組成物を提供することが更にこの発明の他の目的である。

この発明の1つの特徴として、初期投与の緩和により皮膚透過投薬方式でのバ

ースト効果を低下せしめ、また薬剤投与の所期持続期間に亘ってより一層均一な薬剤浸透を維持する方法を提供する。この方法は選択された薬剤との組合せに於いて、もし使用する場合には浸透促進剤との組合せに於いて皮膚の所定領域へのグリセリン有効量の適用を含む。適用される組成物には、接着剤、軟膏、促進剤、担体、媒体及び同等物のような他の皮膚透過方式成分と組み合わせたグリセリンを含むことができる。その組成物にはまた薬剤及び／または浸透促進剤と他の皮膚透過方式成分の混合物を含有することができる。

この発明は全ての種類の薬剤に対して有効であることが分かったが、一方全ての薬剤がグリセリンの存在に対して同一様式の反応を示さないことも分かった。従って、この発明は特に薬剤浸透促進剤と併用されたときにそうであるが全体的に皮膚透過投与方式での初期バースト効果を低下せしめ、かつ薬剤適用の所期持続期間に亘ってより一層均一な薬剤浸透を維持することに向けられている。投与方式でのグリセリンの組合せは特定の形式または組成に限定されない。液体保蔵型またはマトリックス型である投与当て物またはクリーム、ゲル、または軟膏のような非固定自由形状での皮膚適用薬剤の簡易適用は全てこの発明の範囲内である。限定は、その組成物が所期使用のために有効でなければならないということのみである。

詳細な説明

下記定義はこの発明の記述に有用であり説明繰り返しの必要を除去するであろう。

この明細書に於いて「浸透促進」とは、生物学的膜（即ち、皮膚または粘膜）の薬剤に対する浸透性の増加、即ち生物学的膜を通過する薬剤浸透率の増加に関する。そのような浸透促進剤の使用によって生ずる促進された浸透は、例えば、拡散セル装置を使用して動物または人間の皮膚を介する薬剤拡散率を計測することによって観察することができる。この拡散セルはメリット（Merritt）等によるディフュージョン・アパラタス・フォー・スキン・ペ

ニテュレイション（D i f f u s i o n A p p a r a t u s f o r S k i

n Penetration、J. of Controlled Release) 1 (1984) pp. 161-162に記載されている。

「皮膚透過」投与により、本出願人は、皮膚透過（または「経皮」）と粘膜透過適用の両者、即ち皮膚または粘膜組織を介する薬剤通過投与を含むように企図している。即ち、用語「皮膚透過」と「粘膜透過」とは、特に限定の無い限り、置き換え可能な用語として使用されている。同様に、用語「皮膚」、「真皮」、「表皮」、「粘膜」及び同等物は特に限定の無い限り、置き換え可能に使用される。

「要治療箇所」によっては、病理部分、不快部分、感染部分、炎症部分または外傷部分の局部領域及びその直近周囲領域を意味する。

「薬剤適用箇所」によっては、耳の後ろ、腕の上、背中、胃、脚、足の甲、等である、当て物または包帯のような機械的支持薬剤放出装置を使用したまたは使用しない局部薬剤適用に適合する位置を意味する。

「バースト（Burst）効果」とは、皮膚透過／粘膜透過投与方式の初期薬剤適用後に於ける高い薬剤投与量であって、後の期間にはより低い薬剤投与量が追従し、著しい非均一薬剤投与量変化をもたらす現象をいう。

この明細書に於いて使用される「担体」または「媒体」とは、皮膚透過薬剤適用に適し、毒性が無く、組成物中の

他の成分と有害な様式にて相互作用することの無い、例えば任意の液状ゲル、溶剤、液体希釈液、接着剤、または同等物である当業界に知られたそのような物質を含む搬送材料をいう。ある場合には溶剤として機能する担体は、この発明の組成物に好ましい形態を付与するために使用される。限定する趣旨ではないが、その例には、水、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、鉱油、シリコーン、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、液状砂糖、ワックス、石油ゼリー及びポリアクリル酸エステルを伴う各種の他の油及び重合材質、シリコーン、天然ゴム及び合成ゴムまたは他の接着剤が含まれる。

用語「薬剤」によっては、「要治療箇所」に対する局部的適用によってまたは「薬剤適用箇所」からの所望の目標領域へ向けての全身的投与により所望の生物

学的または薬学的効果を生ずる、皮膚透過または粘膜透過投与に適合した化学物質または化合物を意味する。そのような物質には通常皮膚のような人体表面を介して投与される広範囲の化合物が含まれる。全体的に、この発明は、抗生物質及び抗ウィルス薬剤のような抗菌剤、鎮痛剤及び鎮痛化合物、食欲抑制剤 (anorexics)、止しゃ薬、抗ヒスタミン剤、抗炎症剤、抗片頭痛調合剤、抗動作病剤 (anti-motion sickness agents)、抗嘔吐剤、抗腫瘍剤、抗パーキンソン症候群薬剤、止痒薬、抗精神病薬、下熱薬、胃腸及び泌尿器のコリン抑制剤を含む鎮

痙薬、交感神経興奮剤、キサンチン誘導体、カルシウムチャネル遮断薬を含む心臓血管調合剤、 β -遮断薬、抗不整脈薬、抗高血圧剤、利尿薬、冠状、末梢及び脳を含む血管拡張剤、咳及び風邪調合剤を含む中枢神経系興奮剤、充血緩和剤、診断薬、ホルモン、免疫抑制剤、筋肉弛緩剤、副交感神経作用遮断剤、副交感神経刺激興奮剤、精神興奮剤、鎮静剤及び精神安定剤を含む主要な治療分野での全ての治療薬剤を含み、上記具体例に限定されるものではない。

薬剤の「有効」量とは、所望の局部的または全身的効果を提供するのに十分ではあるが有害ではない化合物の量を意味する。この明細書に於いて使用される浸透促進剤の「有効」量とは、膜浸透性に所望の増加をもたらし、従って、薬剤の所望の透過深さ、投与率及び量をもたらすように選択された量を意味する。グリセリンの「有効」量によっては、特定の薬剤投与方式に於いて方式からの比較的均一な薬剤投与が追従する初期バースト効果の所望の緩和を達成するに効率的であることが判明した量を意味する。

「方式 (system)」、「薬剤投与方式」、「皮膚透過投与方式」等によっては、薬剤組成物を例えば皮膚または粘膜である表皮に対して薬剤転移関係に維持する手段に含まれ、またはこの手段に伴われる、担体、促進剤、グリセリン及び他の成分を含む薬剤組成物の単位投薬形態を意味する。そのような手段は、全身的投与を目的として薬剤適用箇所への継続的薬剤適用のため皮膚に対して保持す

るための決められた外形を有する当て物または他の装置とすることができ、またはクリーム、ゲル、軟膏及び同等物のような、要治療箇所に直接適用し得る非固定自由形状に配合することができる。好ましくは、使用されるこの手段は、マトリックスまたは液体保蔵型当て物のような装置である。

「薬剤組成物」、「薬剤／促進剤組成物」または同様の用語によっては、「担体」または「媒体」、浸透促進剤、賦形剤、または他の添加剤と組み合わせて皮膚透過投与される薬剤を含有する調合された組成物を意味する。この発明は、浸透促進剤の存在を伴いまたは伴わないでのグリセリンのモジュレータ及び維持剤としての使用に適用し得ることから、用語「薬剤組成物」とは、そのような使用が特に排除されない限り、促進剤を含有する配合を含むものとして考えられる。

この発明の好実施例に於いて、グリセリンは、皮膚透過投与された薬剤の初期バースト効果を低下させる一方、皮膚透過方式の薬剤適用の持続期間に亘ってより一層均一な薬剤浸透率を維持するために使用される。この方法は、薬剤投与組成物の適用前または薬剤組成物の適用と同時に行為れるグリセリンによる皮膚の処理を含む。グリセリンは薬剤組成物投与の直前に適用しても良い。この好実施例に於いて、選択的に、皮膚透過投与される薬剤組成物はグリセリンの有効量を含有するように配合される。付加的に、

上述したように薬剤組成物は1以上の担体、媒体または賦形剤、及び皮膚化学及び化粧品軟膏または他の調合剤に於いて通常採用される各種の薬剤及び成分を含んでも良い。例としては芳香、パシファイヤー、防腐剤、酸化防止剤、ゲル化剤、緩和剤、油、安定剤、着色剤及び同等物があるが、これに限定されない。

浸透促進剤の存在を伴ってまたは伴わないでグリセリンの有効量を含有するように皮膚透過投与薬剤組成物を配合した好実施例に於いて、各種薬剤と使用された場合の促進剤成分の比率は、使用に於いて典型的なものとなる。言い換えれば、薬剤及び／または促進剤の特定の量は臨界的なものではなく、この発明の一部を構成するものではない。「有効量」を構成するグリセリンの量は、グリセリンが混合される配合の形式に依拠しつつ、例えば促進剤の存在を伴いまたは伴わないで、マトリックス接着剤内に混入され、または液体保蔵部内に入れられ、ゲル

化剤を伴いまたは伴わないで、等の形式に依拠して通常体積を基礎にして1.0%乃至50%の範囲内である。

最大グリセリン濃度は第1にその機能性によって指示される。例えば、薬剤、グリセリン、促進剤（使用した場合）と他の成分をマトリックス／接着剤装置内に配合した場合、グリセリンの高濃度を保ち、かつマトリックスの接着性能を保持することは困難である。一方、液体保蔵型の装置に使用した場合には、あまりにも高いグリセリンの濃度が各

種成分の相分離を生起してまたはゲル化剤を妨害し、これによりゲル化配合または軟膏は生地において粘質となり製造が困難となる。これらの理由により薬剤組成物中のグリセリンの全濃度は約50体積%を越えない。マトリックス／接着剤装置への配合の場合、グリセリン含有量は好ましくは薬剤組成物／接着剤組合体の約20体積%を越えない。最も好ましくは、マトリックス／接着剤配合は約0.5体積%と10体積%の間のグリセリンを含有する。最低グリセリン濃度も機能性によって指示されるであろう。上述のバースト効果を防止し、ある程度一定に基礎づけられた皮膚透過薬剤を維持するためには十分なグリセリンが存在しなければならない。ある場合には、0.1体積%程度の少量にて十分である。液体保蔵型装置内に配合された場合には、グリセリン含有量は、マトリックス当て物に於けるよりも広範な適用可能性を有する。液体保蔵装置内でのグリセリン含有量は、好ましくは約1体積%と50体積%の間で変更することができる。

これらの組成物における他の成分の相対量を広範囲に変更しうることを当業者は理解されるであろう。例えば、所定の組成物内に存在する薬剤の量は、これに限定はされないが、処置される病気または状況、薬剤の性質、薬剤の効能、所望の効果、可能な逆作用、薬剤のコスト及び有効性、薬剤の可溶性、及び患者と医師の特定の知識内の他の要因を含む各種の要因に依存する。組成物内に存在する促進剤

の量もまた例えば所望の経皮浸透の深さ、促進剤中への薬剤の可溶性、特定の促進剤の効力、等の多くの要因に依拠する。

この発明は、任意の適合可能な薬剤組成物中へのグリセリンの使用に向けられたものであるが、促進剤を含有する組成物中にグリセリンを配合することが好ましい。この発明はすべての促進剤組成物との使用に適するものであるが、より好ましい促進剤組成物がある。それらは、全体的に有機溶剤と細胞包被不整序化 (cell-envelope disordering) 化合物とこれらの混合物よりなる群から選ばれた1以上の成員である。水も存在しうる。好ましい細胞包被不整序化化合物は、イソプロピルミリステイト (isopropyl myristate)、メチルラウラート (methyl laurate)、オレイン酸、オレイルアルコール、グリセリンモノオレアート、グリセリンジオレアート、グリセリントリオレアート、グリセリンモノステアラート、グリセリンモノラウラート、プロピレングリコールモノラウラート及びソルビタン (sorbitan) モノー、ジー及びトリエステル及びこれらの混合物からなる群から選ばれた成員である。好ましい溶剤は、 C_2 または C_3 アルコール、と C_3 または C_4 ジオール、DMSO、DMA、DMF、1-n-ドデシルシクラザシクロヘプタン-2-オン (1-n-dodecyl-cyclazacyclo-

ne)、N-メチルピロリドン (N-methyl pyrrolidone)、N-(2-ヒドロキシエチル)ピロリドン、トリアセチン、炭酸プロピレン及びジメチルイソソルバイド (dimethyl isosorbide) 及びこれらの混合物からなる群から選ばれた成員である。エタノール、プロパノール及びイソプロパノールは溶剤として特に好ましい。所望ならば、水を、細胞包被不整序化化合物、溶剤またはこれらの混合物の何れかに添加する。ある場合には化合物は細胞包被不整序化化合物と溶剤の両者とする事が出来る。従ってこの発明の範囲を逸脱することなく一つのカテゴリーから他のカテゴリーへの変更が可能である。

この発明の適用方法は限定内に於いて変更可能であるが、通常の「バースト」効果を回避した緩和された率によって薬剤投与が開始された皮膚または他の組織への選択された薬剤組成物の適用及び所望の薬学的または生物学的効果を提供す

るために十分な期間に亘って比較的維持された率を継続することは必須である。

「要治療箇所」への適用の場合、その方法にはゲル、外用水薬、クリーム、軟膏または同等物を含んでも良い。他の箇所への全身投与のために「薬剤適用箇所」に適用された場合には、この方法は例えば米国特許第3、742、951号、第3、797、494号、第4、568、343号または第4、849、224号に教示されるような薬剤投与方式装置の使用を含んで

も良い。上述したように、グリセリンは、薬剤／促進剤組成物と併用されるのが好ましい。しかしながらこれはまた皮膚透過方式の前方式適用に適用しまたは接着剤内に混入することも出来る。

好ましい薬剤投与装置は二つの形式を含む。第1のものはグリセリンが接着剤層中に混入されたマトリックス配合である。

第2の形式は保蔵部が投与されるべき薬剤とグリセリンの組合体を含む液体保蔵装置である。液体保蔵部は促進剤を含むまたは含有せずまたは促進剤と上記の他の成分を含むまたは含有しない態様にて構成する。保蔵部は液体形式とすることができ、または液体は鉱油、石油ゼリー及び各種水性ゲル化薬剤及び親水性ポリマーのような薬剤によってゲル化または稠密化することが出来る。上記の液体保蔵部またはマトリックス装置は、薬剤適用箇所に於いて皮膚と接触せしめられ、適当な接着剤によってその薬剤適用箇所の皮膚の上に保持される。薬剤促進剤組成物は、皮膚に直接接触する保蔵部床を形成する浸透可能膜を介して皮膚に適用される。

この明細書で説明した皮膚透過薬剤投与緩和のためのグリセリン使用は、皮膚適用配合のためにグリセリンを添加する従来技術目的での特徴事項ではない。従ってこの発明は新規でありグリセリンの使用に関する従来技術の開示からは予測することの出来ない効果をもたらす。

この発明は、特定好実施例に関連して説明されるが、それは説明を意図したものであり、この発明の範囲を限定するものではないことを理解されたい。この発明に係わる他の特徴は当業者には明白であろう。

実験的皮膚透過流量研究

改良型フランツ非被覆型浸透セル (modified Franz non-jacketed permeation cells) を用いて生体外での人の死体の皮膚透過流量研究が行われた。セルの温度は、セルを攪拌モジュール上に位置づけた水浴内に設置することによって32℃に維持された。表皮膜は、クリングマンエンドクリストファーの熱分離方法 (Klingman and Christopher, Arch. Dermatol. 88:702 (1963)) によって人の死体の全表皮から分離され、これは全層表皮の60℃の熱に対する60分間の露出を含み、この時間の後角質層及び表皮の一部 (表皮膜) は真皮から静かにはがされた。表皮膜は切断され、角質層がドナー (donor) 区画に向いた状態にて浸透セルの2個の半体の間に設置された。拡散セルはレシーバ (receiver) 区画内の0.02% (w/v) アジ化ナトリウム溶液によって一晩32℃にて水和するように処理された。翌朝の試験用配合物は角質層上に設置された。薬剤の沈降条件を確保するため、適当なレシーバ溶液が、表皮の真皮側に接触してレシーバ区画内に入れられた。所定の

見本採取時間ごとに、レシーバ区画の内容物は見本採取され、薬剤濃度を決定するためHPLCによって分析された。

期間内透過流量 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$) は、特定の時間間隔 (時) に亘って投与された累積量 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) における増分変化に基礎を於いて計算された。

例 1

クロニジンは、主に、 α アゴニストとして作用し、またこれは抗高血圧症薬剤である。イミダゾリン誘導体の化学名は、2,6-ジクロロ-N-2-イミダゾリジニルイデネベンゼンアミン (2,6-dichloro-N-2-imidazolidinylidenebenzenamine) であり、商品名CATAPRESSにて商業的に入手可能である。CATAPRESS方式は、2種の不活性接着剤マトリックス方式と共に前述のごとくに試験された。一方のマトリックスは、ミズーリ州セントルイスのモノサント・ケミカル・カンパニー (Monosanto Chemical Company) によって商品名Gel

v a 737 (以下に於いて「G737」という)として製造され販売されている溶剤を基礎とするポリアクリル酸エステル接着剤を使用し、他方のマトリックスは、ミシガン州ミットランドのダウ・コーニング・コーポレイション(Dow Corning Corp.)によって商品名Bio-PSA X7-4302 (以下に於いて「X7-4302」という)として製造され販売されている溶剤を基礎とするシリコーン接着剤を使用した。

マトリックス配合は以下のように調製された。既知重量のG737またはX7-4302接着剤溶液が計量されてシンチレーション薬瓶内に入れられた。表1に示す所要最終乾燥薄膜組成物を生成するために、予め決められた量の薬剤及び/またはグリセリンが該溶液内に混入された。次にシンチレーション薬瓶には蓋が堅く閉じられ、パラフィルムにて密封され、そして全ての成分が溶解するまで数時間に亘って回転させられた。次にこの溶液のほぼ4 ml がリリースライナー(release liner)上に分配され、そして10 milギャップのキャストイングナイフ(casting knife)によって型どり成形された。次に溶剤の蒸発を目的としてその型どり成形されたものは15分間に亘って対流オーブン内にて70℃の温度で乾燥され、ほぼ2.0 milの厚さの乾燥薄膜を生じた。次にゴムローラを用いて裏打ち用薄膜がその乾燥された接着剤薄膜に積層された。このマトリックス積層体が皮膚透過流量研究の実施のために利用された。レシーバ区画は0.02% NaN_3 を含有する0.067M NaH_2PO_4 によって充填された。

この皮膚透過流量実験の結果は表1に示されている。CATAPRESS当て物は、初期12時間の間に於いて高いバースト効果を示している。グリセリンを伴わないマトリックス方式もまたバースト効果を示しているが、グリセ

リンを伴う方式では初期期間に於いては低い透過流量率を示し48時間に亘るより一定な薬剤浸透がこれに追従している。全ての方式に於いて48時間に亘って投与されるクロニジンの累積量は事実上同一である。

表 1

薬剤	接着剤マトリックス組成 (% W/W)			期間内透過流量 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$)						累積透過量 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/48\text{h}$)
	接着剤	薬剤	グリセリン	0-6 hr.	6-12 hr.	12-24 hr.	24-30 hr.	30-36 hr.	36-48 hr.	
CATAPRESS				4	6.7	4.1	3.6	3.3	3	191
クロニジン(G737)	97	3	0	3.6	7.7	5.3	4.3	3.1	2.5	206
クロニジン(G737)	94.5	3	2.5	1.2	4.9	4.8	4.4	3.6	2.6	173
クロニジン(X7-4302)	98.25	1.75	0	3.7	8.8	6.7	4.9	3.6	2.8	240
クロニジン(X7-4302)	95.75	1.75	2.5	1	5.8	6.5	6.1	4.8	3.5	228

前述の結果は促進剤を含有しないマトリックス型での配合の例示である。グリセリンを含まない配合では明白に「バースト」効果を示すが、グリセリンの少量の添加によって明白にバースト効果を緩和し、グリセリンが存在しない場合よりもより一層一定なレベルでのクロニジンの投与率を維持している。

例 2

プロゲステロンは自然に発生する女性ステロイドホルモンである。その分子量は314.4である。

プロゲステロン組成物は、エタノール、水、グリセリンモノオレアート (GMO)、及びメチルラウラート (ML) を促進剤として使用しグリセリンを含有する基礎配合を除

く全ての成分と共に表3に示す変化量にて配合された。配合は、典型例として表3からの第2の組成物を使用して調製された。まず、0.15グラムのプロゲステロンが、2.8 ml H_2O 、3.0 ml グリセリン、0.1 ml GMO、0.1 ml メチルラウラート、及び6.0 ml EtOHにより調合された混合溶液に添加された。この薬剤溶液混合物には薬剤が溶解するまで超音波処理が加えられた。次の工程として、前記溶液に0.15gのCarbopol 1342が添加され、ついで66 ul 2N NaOHの添加が行われた。その結果生成混合物はバーティシャ (virtishear) ホモジナイザーを用いて均質化された。この方法に於いて表2に示す他の配合を調製するうえでの唯一の変数は、水と使用されるグリセリンの量に於いてである。

所定期間内透過流量は前述のように評価され、その結果は表2に示されている。セルの受容器側に使用されるレシーバ溶液は0.01%の硫酸ゲンタマイシンを伴う3%牛アルブミンであった。

表 2

薬剤	促進剤組成 (%V/V)					期間内透過流量 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$)					累積透過量 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/24\text{h}$)
	EtOH	H ₂ O	GMO	ML	グリセリン	0-3 hr.	3-6 hr.	6-9 hr.	9-12 hr.	12-24 hr.	
プロゲステロン	60	38	1	1	0	20.6	21.2	14.2	11.1	7.5	278
プロゲステロン	60	28	1	1	10	13.4	25.2	19.9	12.9	10.8	370
プロゲステロン	60	18	1	1	20	8.1	24.5	24.3	14.8	10	300

初期期間(0-3h)内での期間内透過流量は、グリセリンを含まない配合よりもグリセリンを含有する配合のほうが低い。初期期間内における透過流量低下の程度は、また配合内でのグリセリンの濃度の関数である。グリセリンを含有する配合は全て9-24hの期間内に於いてグリセリンを含有しない配合よりも高い透過流量を達成し、従って24時間に亘って投与される薬剤の累積量は全ての配合に於いて多少類似したものとなっている。

例 3

テストステロンは自然に発生する男性ステロイドホルモンであり、欠乏すると性機能不全を生起する。天然のテストステロンは、包括的前全身的新陳代謝のゆえに経口投与することが出来ない。現在のテストステロン欠乏症状を処理するための最も効率的で安全な方法は、深層筋肉内注射によって2週間間隔で与えられる200mg投与量の合成テストステロンエステル、例えばエナント酸テストステロン及びテストステロンシピオナート(testosterone cypionate)の投与である。当業者は、

皮膚透過によって投与された場合のテストステロンのほうが従来技術方法よりも優れていることを認めるであろう。皮膚透過投与方式の手段によってテストステロンの投与の試みが行われた場合、薬剤は非常に高い初期バースト効果を示し、

これはテストステロン欠乏症の処置の公知様式に於いて便宜的なものではない。
グリセリンがテストステロン配合に添加された場合、初期バースト効果は低下せしめられ、薬剤投与持続期間に亘ってより一定のレベルの薬剤投与が確保される。

テストステロン組成物は、促進剤方式としてエタノール、水、グリセリンモノオレアート（GMO）及びメチルラウラート（ML）を使用して表3によって示されるようなグリセリンの変更量を含む全ての配合と共に調合された。

配合は典型例として表3からの第2の組成を利用して調製された。まず、0.10グラムのテストステロンが、1.5 ml H_2O 、3.0 ml グリセリン、0.25 ml GMO、0.1 ml メチルラウラート、及び5.0 ml EtOHを含む混合溶液に添加された。この薬剤溶液混合物には、薬剤が溶解するまで超音波処理が加えられた。次の工程に於いて前記溶液に0.30 gのCarbopol 1342が添加され、続いて132 ulの2N NaOHの添加が行われた。その結果生成混合物はパーティシャーホモジナイザーを用いて均質化された。この方法に於いて表3に示される他の配合の調製での唯一の変数は水と

使用されるグリセリンの量に於いてである。

透過流量指数は前述のように3%牛アルブミンと0.01%硫酸ゲンタマイシンとを含むセルの受容器側でのレシーバ溶液によって評価され、そしてその結果は表3に示されている。

表 3

薬剤	促進剤組成 (% V/V)					期間内透過流量 ($\mu g/cm^2/h$)					累積浸透量 ($\mu g/cm^2/24h$)
	EtOH	H_2O	GMO	ML	グリセリン	0-3 hr.	3-6 hr.	6-9 hr.	9-12 hr.	12-24 hr.	
テストステロン	50	30	2.5	2.5	15	22.2	26.1	19.9	13.1	10.2	367
テストステロン	50	15	2.5	2.5	30	18	26.7	19	17.7	12.7	397
テストステロン	50	0	2.5	2.5	45	10.4	26.8	20.9	16.9	14.9	404

表3はテストステロンの24時間の期間に亘る透過流量率に対するグリセリンの濃度増加効果を示す。グリセリンの増加する量の添加は漸進的に初期期間（0

－3hrs)内での透過流量を低下させるが、高グリセリン配合は最終期間(12－24hrs)に対し高い透過流量を結果し、従って全ての配合は24時間に亘り投与される薬剤累積量に関して均等となる。

前記の例は、この発明の適用に於いて採用され得る薬剤または皮膚透過配合の例示的なものである。この発明は、グリセリンの添加及び／または使用が皮膚透過薬剤投与に伴う「バースト」効果を緩和し、またグリセリンが存在しない場合に経験されるよりもより一層安定した率での皮膚透過薬剤投与を維持するという発見に向けられている。従

って、特定の薬剤及び／または配合は、それらがグリセリンと適合し得る限りにおいて臨界的なものではない。この明細書に於いて示される指針内に於いて最適な配合を得るための一定量の実験は当業者によって容易に実行することが出来る。従って、この発明は特許請求の範囲及びその機能的均等事項によってのみ限定される。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US93/04152
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(5) : A61F 13/00 US CL : 424/449 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 424/449, 447, 448 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) Cancer Abstracts, APS; glycerin, adhesive, transdermal patch		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US, A, 5,059,189 (CILENTO) 22 OCTOBER 1991, See entire document.	1-48
Y	US, A, 4,879,274 (KAMIYA) 07 NOVEMBER 1989, See entire document.	1-48
Y	Chem. Abstracts Vol. 112, 204738N Topical pharmaceutical and cosmetic gel base containing oil-in-water emulsion (KOBAYASHI) 1990. See entire document.	1-48
Y	Chem. Abstracts Vol. 112, 185670R Medicament Release from ointment bases v. Naproxen in vitro release and in vivo percutaneous absorption in Rabbits (RAHMAN) 1990. See entire document.	1-48
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention. "A" document defining the general state of the art which is not considered to be part of particular relevance "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone. "E" earlier document published on or after the international filing date "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "L" document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 06 JULY 1993		Date of mailing of the international search report SEP 09 1993
Name and mailing address of the ISA/US Commissioner of Patents and Trademarks Box PCT Washington, D.C. 20231 Facsimile No. NOT APPLICABLE		Authorized officer NEIL LEVY Telephone No. (703) 308-2351

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US93/04152

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	Chem. Abstracts Vol. 110, 219086F Sustained - Release topical analgesics containing hydrogels, polymers and solubilizers (KITA) 1988. See entire document.	1-48

フロントページの続き

- (72)発明者 パテル、ディネッシュ・シー
アメリカ合衆国ユタ州84107・マレー・サ
ウスメドウクレストドライブ 5839
- (72)発明者 ベンカテシュワラン、スリニバサン
アメリカ合衆国ユタ州84108・ソルトレイ
クシティー・エマーソンアベニュー 2411